

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 octobre 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/080036 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/121, 31/16, 31/36, A61P 11/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00936

(22) Date de dépôt international : 25 mars 2003 (25.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03681 25 mars 2002 (25.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LMD
[FR/FR]; Rue du Pra de Serre, F-63960 Veyre Monton
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : JEAN,
Daniel [FR/FR]; 283, rue de la Chaussade, F-63270
Vic-Le-Comte (FR). CARIEL, Léon [FR/FR]; 6, rue de
Seine, F-75006 Paris (FR).

(74) Mandataire : MARTIN, Jean-Jacques; Cabinet Regim-
beau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris cedex 17 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un
brevet (règle 4.17.ii) pour les désignations suivantes AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, brevet ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de
la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour toutes les dé-
signations
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US
seulement

Publiée :

- sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A VANILLOID AS AN ANTI-SNORING ELEMENT

(54) Titre : UTILISATION D'UN VANILLOÏDE COMME ANTI-RONFLEMENT

(57) Abstract: The invention relates to the use of a vallinoid to diminish, suppress or prevent snoring and in the production of a medicament for the treatment of sleep apnoea. Preferably, the vallinoid is selected from the group comprising capsaicin, piperine, gingerols and shogaols.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un vanilloïde pour diminuer, supprimer ou prévenir le ronflement et dans la fabrication d'un médicament pour traiter l'apnée du sommeil. Avantageusement, le vanilloïde est choisi dans le groupe constitué par la capsaïcine, la pipérine, les gingerols et les shogaols.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/080036 A2

DT09 Rec'd PCT/PTO 24 SEP 2004

TITRE : UTILISATION D'UN VANILLOIDE COMME ANTI-RONFLEMENT

5 La présente invention concerne de nouvelles compositions utiles contre le ronflement et l'apnée du sommeil. Elle concerne en particulier l'utilisation d'un vanilloïde pour prévenir, diminuer ou supprimer le ronflement.

Sauf dans les cas d'apnée du sommeil, le ronflement n'est pas considéré comme un problème de santé. En général il n'ennuie pas la personne qui ronfle,
10 mais peut gêner considérablement celles qui l'entourent. Le ronflement se rencontre davantage chez les hommes (20 à 32%) que les femmes (8%) (Jennum P et al., *J. Sleep Res.*, 1992, 1, p.240-244 et Teculescu et al., *Respiration* 2001, 68 (4), p.365-370), et davantage chez les personnes obèses que les minces.

Le bruit typique du ronflement se produit lorsque les tissus mous de la partie
15 supérieure des voies respiratoires vibrent au passage de l'air, ce qui peut être provoqué par l'une ou plusieurs des quatre situations différentes :

- des tissus (dont le voile du palais) qui se relâchent davantage que la moyenne, et réagissent comme un drapeau ou une voile qui claque au vent ;
- un surplus de poids (chez les personnes obèses) qui entraîne un affaissement de la
20 gorge, ce qui gêne le passage de l'air ;
- des polypes dans les voies nasales (un polype est une excroissance longiforme qui se produit sur une muqueuse) ;
- des obstructions, dans les voies nasales, dues à un rhume ou une allergie.

Certains médicaments comme les antihistaminiques ou les hypnotiques peuvent
25 causer un trop grand relâchement des muscles de la gorge et faciliter le ronflement.

Dormir sur le dos amène la langue vers l'arrière du palais et réduit la voie de passage de l'air, ce qui peut provoquer le ronflement.

L'apnée du sommeil quant à lui consiste en des arrêts respiratoires plus ou moins longs, plus ou moins suivis, après lesquels la respiration reprend avec bruit.
30 C'est un problème qui entraîne de la fatigue, des sautes d'humeur, de la dépression et même des problèmes cardiaques en raison du mauvais sommeil et de la dangereuse baisse de la pression sanguine.

A l'heure actuelle, les problèmes de ronflement sont traités majoritairement par la chirurgie qui vise à modifier la topologie des voies aériennes supérieures (véloplastie, somnoplastie, somnoplastie par injection etc..). Il existe également divers accessoires sensés venir en aide aux ronfleurs : oreillers pour mieux

- 5 positionner la tête, orthèse nasale pour maintenir ouvert le passage aérien etc... Certains produits pour traiter les problèmes de ronflement sont également proposés, en particulier des huiles essentielles mais sans grand succès (WO 00/25588).

Le demandeur a découvert de façon surprenante qu'un vanilloïde peut être utilisé pour prévenir, supprimer ou diminuer le ronflement et traiter l'apnée du
10 sommeil.

Les shogaols appartenant à la famille des vanilloïdes, substances chimiques apparentées à la vanilline, ont déjà été décrits comme ayant une activité déodorante et/ou antiseptique (FR 2758086).

Ils sont également connus comme aphrodisiaques (FR 01 02961).

- 15 Certains shogaols sont également des constituants chimiques connus des plantes du genre *Alpinia*, telle qu'*Alpinia galanga* ou *Alpinia officinarum* ou *Zingiber*, telles que *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* ou *Zingiber zerumbet*, obtenus par extraction de leur rhizome.

Le gingérol, autre membre de la famille des vanilloïdes, est également connu
20 comme constituant du gingembre appartenant à la famille des *Zingiber officinalis*.

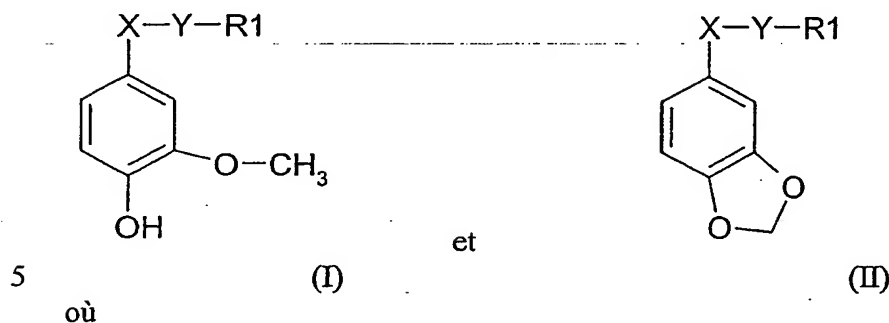
Des compositions anti-ronflement comprenant à titre de composants principaux un extrait de *Zingiber officinale* et de *Dioscorea* (*Dioscorea villosa* ou *Dioscoreaceae* entre autres) ont également été décrites (US 5 565 201, US 5 603 935, US 5 804 211).

- 25 Toutefois, l'extrait de *Zingiber officinale* n'a jamais été décrit comme ayant à lui seul une action contre le ronflement. Au contraire, la présence du second composant semble essentielle (synergie des actions). De plus, vu la quantité des constituants chimiques présents dans ces extraits, rien ne suggèrent que les vanilloïdes seuls puissent être des actifs anti-ronflement.

30

La présente invention concerne donc l'utilisation d'un vanilloïde pour diminuer, supprimer ou prévenir le ronflement.

Au sens de la présente invention, on entend par vanilloïde toute molécule chimique répondant à l'une quelconque des formules générales suivantes :



X représente un groupement alkyle en C₁-C₄ linéaire, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué ;

10

Y est choisi parmi les groupements -N(H)C(O)-, -C(O)N-, et -C(O)- ;

R1 représente un groupement alkyle en C₂-C₂₄ linéaire, ramifié ou à chaîne cyclique, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué.

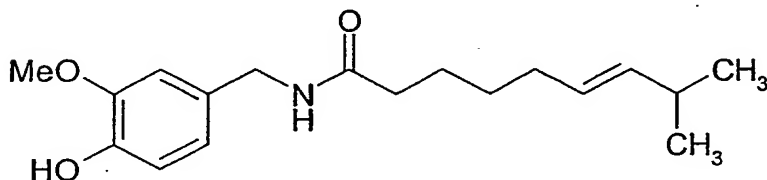
15

Avantageusement le vanilloïde est choisi dans le groupe constitué par la capsaïcine, la pipérine, les gingerols et les shogaols. De façon avantageuse il s'agit d'un ou plusieurs shogaols.

Avantageusement, la présente invention concerne l'utilisation d'un vanilloïde pour la fabrication d'un médicament pour traiter l'apnée du sommeil.

20

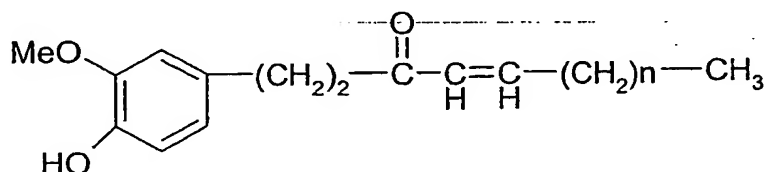
Avantageusement la capsaïcine répond à la formule générale suivante :



De façon avantageuse, elle est obtenue par percolation de la poudre de fruit de *capsicum* puis purification de la capsaïcine ainsi obtenue. Elle est également disponible dans le commerce.

25

De façon avantageuse, la pipérine est obtenue par extraction du péricarpe du poivre noir. Elle est également disponible dans le commerce. De façon avantageuse, le(s) shogaol(s) répond(ent) à la formule générale (III) :



5

(III)

dans laquelle n est égal à 1, 2, 4, 6 ou 8 et qui sont dénommés respectivement [3]-shogaol, [4]-shogaol, [6]-shogaol, [8]-shogaol et [10]-shogaol.

De façon encore plus avantageuse, il s'agit du [3]-shogaol.

Dans un mode de réalisation particulier, le(s) shogaol(s) sont sous la forme d'un extrait brut d'une plante de la famille des *Zingiberaceae*, avantageusement par un procédé qui comprend l'étape suivante :

- a) préparation d'extrait brut à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante, par macération d'un broyat de ces rhizomes à une température comprise entre 10 et 35°C, suivie d'une ou plusieurs extractions à reflux de ce broyat, ou en soumettant un broyat desdits rhizomes à une percolation à une température comprise entre 10 et 35°C, chacune de ces opérations (macération, extractions à reflux et percolation) étant réalisées au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques appropriés.

La macération du broyat de rhizomes, préalablement à son extraction, a principalement pour effet d'améliorer la mise en contact des tissus végétaux et du solvant lors de l'extraction. Sa durée peut être comprise entre une douzaine d'heures et une semaine selon l'état de fraîcheur des rhizomes utilisés.

Pour les opérations de macération, d'extractions à reflux et de percolation du broyat, on utilise, avantageusement des solvants organiques miscibles à l'eau et présentant un point d'ébullition relativement bas de manière à pouvoir être aisément éliminés ultérieurement par une simple évaporation, tels que l'éthanol, le méthanol, l'acétone ou leurs mélanges avec de l'eau. Toutefois, dans la mesure où les shogaols sont solubles dans de nombreux solvants organiques, il est également

possible d'utiliser d'autres solvants organiques tels que l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, le chloroforme ou le chlorure de méthylène.

Dans un autre mode de réalisation particulier, le(s) shogaol(s) sont sous la forme d'un extrait-purifié-d'une plante de la famille des *Zingiberaceae*,

5 avantageusement obtenu par un procédé qui comprend outre l'étape a) décrite ci-dessus, les étapes supplémentaires suivantes :

- b) purification de l'extrait brut obtenu à l'étape a) en soumettant ledit extrait, après élimination du ou des solvants qu'il renferme et sa reprise dans de l'eau, à une ou plusieurs extractions à contre-courant au moyen d'un solvant
10 organique ou d'un mélange de solvants organiques non miscibles à l'eau et, si désiré,
- c) séparation chromatographique des shogaols.

Le ou les solvants organiques non miscibles à l'eau utiles pour effectuer les extractions à contre courant de l'extrait brut en vue de sa purification sont, eux,
15 notamment choisis parmi l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, le chloroforme, le chlorure de méthylène et leurs mélanges.

De façon avantageuse, la plante de la famille des *Zingiberaceae* est choisie parmi les espèces *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* et *Zingiber zerumbet*, de façon encore plus avantageuse, il
20 s'agit de l'*Alpinia galanga*.

Par exemple, les [3]-shogaol, [6]-shogaol et [8]-shogaol peuvent être extraits des plantes du genre *Alpinia* telles qu'*Alpinia galanga* ou *Alpinia officinarum*, tandis que les [4]-shogaol et [10]-shogaol peuvent être extraits des plantes du genre *Zingiber* telles que *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* ou *Zingiber zerumbet*,
25 en particulier en utilisant le procédé tel que décrit ci-dessus.

Avantageusement, l'extrait brut d'*Alpinia galanga*, contient une quantité de [3]-shogaol comprise en poids entre environ 1 à 5 % du poids sec dudit extrait. Conformément à l'invention, cet extrait est obtenu à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante.

30 De façon avantageuse, l'extrait purifié d'*Alpinia galanga* contient une quantité de [3]-shogaol au moins égale en poids à 75 % du poids sec dudit extrait.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un vanilloïde pour la préparation d'une composition anti-ronflement.

Avantageusement, la composition anti-ronflement est formulée pour une administration orale, par exemple, sous la forme de poudres, de solutions ou de suspensions buvables, de sirops, de comprimés ou de gélules.

De façon avantageuse, la composition est formulé sous la forme de spray nasal ou buccal.

Des excipients physiologiquement acceptables peuvent être utilisés dans ce type de compositions. Ces excipients sont conventionnels et bien connus de l'homme du métier.

Avantageusement le vanilloïde est utilisé à une dose journalière correspondant à 20 mg de vanilloïde pris sous la forme d'extrait de plante ou de vanilloïde pur. Avantageusement, il s'agit dans ce cas du shogaol.

Les exemples suivants de préparation d'extraits contenant des shogaols sont donnés uniquement à titre d'illustrations de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Exemple 1 : Préparation d'un extrait brut de rhizomes d'*Alpinia galanga*

Un kilo de rhizomes frais d'*Alpinia galanga* est broyé grossièrement en veillant à ne pas provoquer un échauffement trop important des parties broyées. On détermine la teneur en eau du broyat ainsi obtenu et on le met à macérer dans 7 litres d'éthanol dont le titre est choisi de manière à ce que, compte-tenu de la teneur en eau du broyat, le solvant de macération soit de l'éthanol à 50 %.

Après 24 heures de macération à 20°C environ, le broyat est extrait à reflux par le solvant de macération pendant 30 minutes. Ce solvant est écarté et remplacé par un poids égal d'éthanol à 50 %, et l'on extrait à nouveau à reflux le broyat pendant 30 minutes. L'opération est renouvelée une fois.

Les 3 extraits obtenus sont réunis (constituant ainsi un volume d'environ 19 litres), filtrés sur papier, puis évaporés à sec sous pression réduite.

On obtient un résidu qui pèse environ 50 g, soit un rendement approximatif de 30 % par rapport au poids sec des rhizomes. Cet extrait renferme les différents

- 5 shogaols présents dans les rhizomes d'*Alpinia galanga* ([3]-shogaol, [6]-shogaol et [8]-shogaol) et sa teneur en [3]-shogaol est généralement comprise entre 1 et 5 % (p/p) selon les rhizomes utilisés.

Exemple 2 : Préparation d'un extrait purifié de rhizomes d'*Alpinia galanga*

10

- 50 g d'un extrait brut, préparé conformément à l'exemple 1, sont repris dans 1 litre d'eau distillée et l'ensemble est porté à ébullition pendant 1 minute sous agitation constante. On poursuit l'agitation jusqu'à obtenir une complète homogénéisation de cet extrait et on le laisse refroidir. On le soumet alors à 4
15 extractions successives à contre-courant réalisées chacune avec 100 ml d'éther éthylique.

Les solutions étherées sont réunies ; elles sont additionnées de sulfate de sodium anhydre pour éliminer l'eau qu'elles renferment ; elles sont filtrées sur papier et évaporées à sec sous pression réduite.

- 20 On obtient ainsi un résidu qui pèse 6,8 g, soit un rendement d'environ 4 % par rapport au poids sec des rhizomes. Cet extrait, qui contient majoritairement du [3]-shogaol a une teneur en [3]-shogaol qui est généralement supérieure à 75 % (p/p).

25 Exemple 3 : Obtention du [3]-shogaol

- Le [3]-shogaol peut être obtenu à partir de rhizomes d'*Alpinia galanga* en préparant un extrait brut de ces rhizomes conformément à l'exemple 1, en purifiant ensuite cet extrait conformément à l'exemple 2 puis, en soumettant l'extrait ainsi
30 purifié à des éluions successives sur colonnes de gel de silice, par exemple de la manière suivante.

10 g d'un extrait purifié, préparé conformément à l'exemple 2, sont additionnés de 100 g d'un gel de silice G60 et de 500 ml de chloroforme sous agitation constante. Dès que ce mélange est homogène, il est évaporé à sec sous pression réduite de manière à obtenir une poudre.

5 On dépose cette poudre au sommet d'une colonne de 10 cm de diamètre et de 50 cm de hauteur, contenant également du gel de silice G60 dans de l'éther de pétrole. On élue d'abord par de l'éther de pétrole jusqu'à ce que le résidu soit inférieur à 0,1 % (10 litres environ d'éther de pétrole nécessaire pour parvenir à ce stade), puis par 12 litres de benzène et, enfin, par 8 litres de chloroforme.

10 La phase chloroformique est évaporée à sec sous pression réduite laissant la place à un résidu d'environ 2,3 g. Ce résidu est alors soumis à une chromatographie préparative sur une colonne de 5 cm de diamètre et de 20 cm de hauteur, remplie de gel de silice C18, et en utilisant un mélange eau/acétonitrile (70/30) comme gradient d'élution. La fraction contenant le [3]-shogaol est éluee dans un temps
15 compris entre 5 et 7 minutes pour un débit de 30 ml/mn.

Le [3]-shogaol peut être identifié par une chromatographie liquide à haute pression (HPLC) couplée à une spectrométrie de masse.

Exemple 4 : Préparation d'une composition anti-ronflement sous forme orale

20

1 kilo d'extrait brut, préparé conformément à l'exemple 1, a été mélangé intimement avec 1 kilo de maltodextrine dans un broyeur à couteaux afin d'assurer une meilleure homogénéité au mélange et d'obtenir une poudre mobile non collante. Cette poudre a ensuite été répartie dans des gélules n°0 de manière à obtenir un
25 dosage unitaire de 250 mg d'extrait brut.

De même, des gélules peuvent être fabriquées à partir du [3]-shogaol pour obtenir un dosage unitaire de 25 mg de [3]-shogaol.

Exemple 5 : activité du shogaol sur le ronflement :

30

Des doses journalières correspondant à 20 mg de shogaol pris sous forme d'extrait selon l'exemple 1 ou 2 ou de shogaol pur selon l'exemple 3 ont été

administrées à un panel d'hommes et de femmes. Les effets se manifestent après 48 heures de traitement et persistent 48 heures après l'arrêt de ce dernier.

Le shogaol réduit considérablement les ronflements chez les utilisateurs.

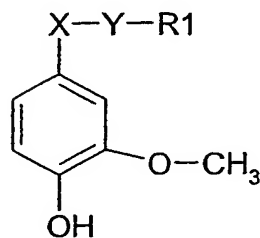
Sans être lié par la théorie, il semble que l'effet de cette molécule et des autres

- 5 vanilloïdes est à rattacher à leur implication dans l'émission par certains neurones nociceptifs d'un neurotransmetteur, la substance P.

REVENDICATIONS

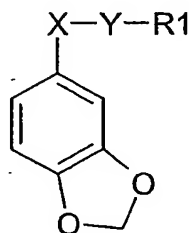
1. Utilisation d'un vanilloïde répondant à l'une quelconque des formules générales-suivantes :

5



(I)

et



(II)

où

- 10 X représente un groupement alkyle en C₁-C₄ linéaire, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué ;

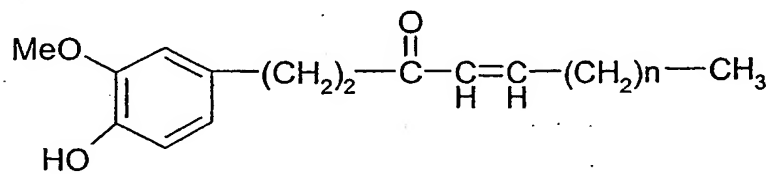
Y est choisi parmi les groupements -N(H)C(O)-, -C(O)N-, et -C(O)- ;

- 15 R1 représente un groupement alkyle en C₂-C₂₄ linéaire, ramifié ou à chaîne cyclique, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué.

pour la fabrication d'un médicament destiné à diminuer, supprimer ou prévenir le ronflement.

- 20 2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisé en ce que le vanilloïde est choisi dans le groupe constitué par la capsaïcine, la pipérine, les gingerols et les shogaols, avantageusement, il s'agit d'un ou plusieurs shogaols.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) répond(ent) à la formule générale (III) :



25

(III)

dans laquelle n est égal à 1, 2, 4, 6 ou 8, avantageusement 1.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) est sous la forme d'un extrait brut d'une plante de la famille des *Zingiberaceae*, avantageusement obtenu par un procédé qui comprend

5 l'étape suivante :

10 a) préparation d'extrait brut à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante, par macération d'un broyat de ces rhizomes à une température comprise entre 10 et 35°C, suivie d'une ou plusieurs extractions à reflux de ce broyat, ou en soumettant un broyat desdits rhizomes à une percolation à une température comprise entre 10 et 35°C, chacune de ces opérations (macération, extractions à reflux et percolation) étant réalisées au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques appropriés.

15 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) est sous la forme d'un extrait purifié d'une plante de la famille des *Zingiberaceae* avantageusement obtenu par un procédé qui comprend l'étape a) tel que décrit dans la revendication 3 et les étapes supplémentaires suivantes :

20 b) purification de l'extrait brut obtenu à l'étape a) en soumettant ledit extrait, après élimination du ou des solvants qu'il renferme et sa reprise dans de l'eau, à une ou plusieurs extractions à contre-courant au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques non miscibles à l'eau et, si désiré,

c) séparation chromatographique des shogaols.

25 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que la plante de la famille des *Zingiberaceae* est choisie parmi les espèces *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *zingiber officinalis*, *zingiber cassumunar* et *zingiber zerumbet*, avantageusement il s'agit de l'*Alpinia galanga*.

30 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le vanilloïde est formulé pour une administration orale ou sous forme de spray nasal ou buccal.

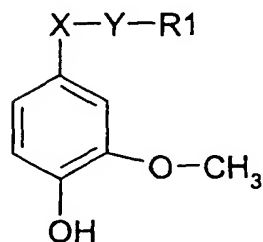
8. Utilisation d'un vanilloïde pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter l'apnée du sommeil.

REVENDICATIONS MODIFIEES

reçues par le Bureau international le 17 Décembre 2003 (17.12.2003)
revendications originales 1 - 8 remplacées par revendications modifiées 1- 8 ; 3 pages.

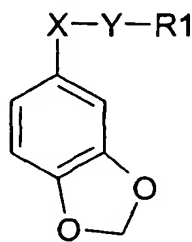
1. Utilisation d'un vanilloïde répondant à l'une quelconque des formules générales suivantes :

5



(I)

et



(II)

où

X représente un groupement alkyle en C₁-C₄ linéaire, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué ;

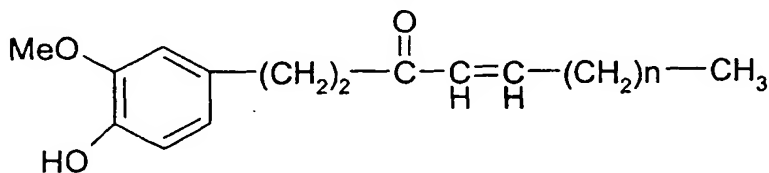
Y est choisi parmi les groupements -C(O)N-, et -C(O)- ;

R1 représente un groupement alkyle en C₂-C₂₄ linéaire, ramifié ou à chaîne cyclique, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué.

pour la fabrication d'un médicament destiné à diminuer, supprimer ou prévenir le ronflement.

2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisé en ce que le vanilloïde est choisi dans le groupe constitué par la pipérine, les gingerols et les shogaols, avantageusement, il s'agit d'un ou plusieurs shogaols.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) répond(ent) à la formule générale (III) :



(III)

dans laquelle n est égal à 1, 2, 4, 6 ou 8, avantageusement 1.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) est sous la forme d'un extrait brut d'une plante de la

famille des *Zingiberaceae*, avantageusement obtenu par un procédé qui comprend l'étape suivante :

- 5 a) préparation d'extrait brut à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante, par macération d'un broyat de ces rhizomes à une température comprise entre 10 et 35°C, suivie d'une ou plusieurs extractions à reflux de ce broyat, ou en soumettant un broyat desdits rhizomes à une percolation à une température comprise entre 10 et 35°C, chacune de ces opérations (macération, extractions à reflux et percolation) étant réalisées au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques appropriés.

10 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) est sous la forme d'un extrait purifié d'une plante de la famille des *Zingiberaceae* avantageusement obtenu par un procédé qui comprend l'étape a) tel que décrit dans la revendication 3 et les étapes supplémentaires suivantes :

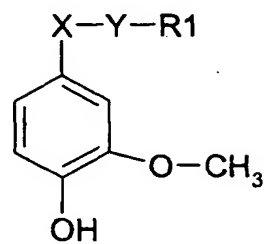
- 20 b) purification de l'extrait brut obtenu à l'étape a) en soumettant ledit extrait, après élimination du ou des solvants qu'il renferme et sa reprise dans de l'eau, à une ou plusieurs extractions à contre-courant au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques non miscibles à l'eau et, si désiré,

- c) séparation chromatographique des shogaols.

25 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que la plante de la famille des *Zingiberaceae* est choisie parmi les espèces *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *zingiber officinalis*, *zingiber cassumunar* et *zingiber zerumbet*, avantageusement il s'agit de l'*Alpinia galanga*.

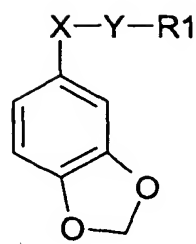
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le vanilloïde est formulé pour une administration orale ou sous forme de spray nasal ou buccal.

30 8. Utilisation d'un vanilloïde répondant à l'une quelconque des formules générales suivantes :



(I)

et



(II)

où

X représente un groupement alkyle en C_1-C_4 linéaire, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué ;

Y est choisi parmi les groupements $-C(O)N-$, et $-C(O)-$;

R1 représente un groupement alkyle en C_2-C_{24} linéaire, ramifié ou à chaîne cyclique, saturé, mono-insaturé ou polyinsaturé, et substitué ou non substitué.

pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter l'apnée du sommeil.

10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.